

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 63-027431

(43)Date of publication of application : 05.02.1988

(51)Int.Cl.

A61K 31/41
// C07D293/12

(21)Application number : 61-168396

(71)Applicant : DAI ICHI SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 17.07.1986

(72)Inventor : HASHIZUME TAKESHI
SHIMOHIGASHI YOSHIMASA

(54) REMEDY FOR HEPATOPATHY

(57)Abstract:

PURPOSE: The titled remedy, containing a 2-phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-one or a salt thereof and excellent in aspects of safety and side effect.

CONSTITUTION: A remedy for hepatopathy obtained by containing 2-phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-one or a salt thereof as an active ingredient. The dose thereof is 100W600mg/adult/day for oral administration and 30W120mg/adult/day for parenteral administration. Examples of the dosage form include capsule, tablet, powder, syrup, ampule, etc. The use thereof together with other agents can be carried out to produce additional and synergistic effect thereby. The remedy has improving effect on hepatic necrocytosis, hepatic dysfunction and lipid peroxidation and is effective in preventing and treating human acute or chronic hepatitis, fatty liver and hepatocirrhosis.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-27431

⑬ Int. Cl.⁴
A 61 K 31/41
// C 07 D 293/12

識別記号
ACS

庁内整理番号
7330-4C
7330-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)2月5日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 肝臓疾患治療剤

⑯ 特 願 昭61-168396

⑰ 出 願 昭61(1986)7月17日

⑱ 発 明 者 橋 爪 武 司 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

⑲ 発 明 者 下 東 義 正 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

⑳ 出 願 人 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号

明 細 書

1. 発明の名称

肝臓疾患治療剤

2. 特許請求の範囲

2-フェニル -1,2-ベンズイソセリナゾール -3
(2H)-オンまたはその生理学的に許容されうる塩
を含有する肝臓疾患治療剤

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明は肝臓疾患治療剤に関する。

更に詳しくは 2-フェニル -1,2-ベンズイソセ
リナゾール -3 (2H)-オン (以下、本発明対象化
合物と称す) またはその生理学的に許容されうる
塩を含有する肝臓疾患治療剤に関する。

<従来技術>

肝臓は生命の維持には必須の最大臓器であり、
その主機能として解毒作用、糖、蛋白質、脂質の
貯蔵および代謝を営んでいる。

この精密な機能を営む肝臓は常にアルコール、
ウィルス、薬物(毒物)など種々の障害因子にさ

らされており、栄養不良などの状況下では急性の
肝細胞および機能障害を惹き起すことがある。ま
た慢性的には脂肪肝、それらの終末像としての肝
硬変などの疾患として表われる。

従来、臨床試験で効果を確認された主な肝臓疾
患治療剤を大別すると

- 1) 肝水解物・肝抽出液
- 2) 含硫化合物製剤
- 3) トリテルピン環構造体、ステロイド環構造
体
- 4) 蛋白合成促進剤
- 5) その他(アデノシントリフォスフェート、
プロトポーフィリンナトリウムなど)

となる。

これらはいずれも優れた肝臓疾患治療剤であり
臨床的にも使用され治療に貢献している。しかし
ながら、近年、肝臓疾患の成因および病体解析が
進み、それにともない作用機序の明確度、さらに
有用性の高い、すなわち肝細胞および機能障害の
抑制効果が明確であり、かつ副作用の少ない肝臓

疾患治療剤の開発が期待されている。

<発明が解決しようとする問題点>

本発明者らは新規肝臓疾患治療剤を開発すべく鋭意研究した結果、本発明の対象化合物が、実験的肝障害モデルの肝細胞壊死および機能障害を明確に改善し、虚血再灌流モデルの脂質過酸化の生成亢進を抑制することを認め、種々の因子による肝臓疾患の予防・治療剤として優れたものであることを見出し本発明を完成した。

なお、本発明対象化合物は、グルタチオンペルオキシダーゼ様作用抗酸化および抗炎症作用を呈することが知られている。

(バイオケミカル ファーマコロジー Vol. 33
No. 20 P3241-3245. (1984).)

しかしながら、これらの作用は肝臓疾患治療および予防に直接結びつくものではない。

<発明の構成>

本発明対象化合物の有用性は下記の試験方法により確認した。

の発症に関係すると考えられている。

本発明の対象化合物をガラクトサミン肝炎ラットに経口投与した場合、ガラクトサミンによる肝細胞壊死の指標である GOT および GPT 値の上昇を著明に抑制した。

③ ラット四塩化炭素慢性肝障害モデルに対する作用

四塩化炭素による急性肝障害についてはすでに述べたが、この化合物は反復投与することによって慢性肝障害モデルの作成が可能であり、慢性肝障害モデルに対する効果をしらべるのに用いられる。

本発明の対象化合物を、四塩化炭素の反復投与により作成した慢性肝障害ラットに経口投与した場合、肝細胞壊死の指標である GOT 値の上昇、胆道系障害の指標である ALP (アルカリフォスファターゼ) 値の上昇、LDH (ラクティトハイドロゲナーゼ) 活性の上昇、コレステロール合成の低下に対していずれも明確な改善を示した。

① マウス四塩化炭素急性肝障害モデルに対する作用

四塩化炭素は肝細胞の広範な壊死、機能の障害を惹起する代表的な化合物であり、肝障害発症機序の研究および薬物の効果判定に最も頻用されており、肝臓物代謝酵素によりトリクロロラジカル (CCl₂ ラジカル) に変化して肝障害を惹き起すと言われる。

本発明の対象化合物を四塩化炭素急性肝障害マウスに経口投与した場合、四塩化炭素による肝細胞壊死の指標である GOT (グルタミク、オキザルアセテック、トランスアミネース) および GPT (グルタミク、パイルビク、トランスアミネース) 値の上昇を明確に抑制した。

② ラットガラクトサミン肝炎モデルに対する作用

ガラクトサミンはヒトの慢性肝炎の病体に似た炎症性反応をともなった散在性の壊死を惹起す化合物であり、肝炎モデルとして良く用いられ、ウリジンの合成阻害、エンドトキセミナなどがそ

④ 各肝障害モデルにおける病理組織学的検査

肝障害モデルに対する効果をしらべるには先に述べた GOT, ALP 値、コレステロール量などの血清生化学的項目の検査とともに病理組織学的検査も重要である。

四塩化炭素急性肝障害マウスの小葉中心性の肝細胞壊死、ガラクトサミン肝炎ラットの炎症をともなった散在性の肝細胞壊死および四塩化炭素慢性肝障害ラットの肝細胞壊死、脂肪変性の所見に対し、本発明の対象化合物を経口投与した場合、局部的に限局され、かつ程度も軽減されており、病理組織学的な改善像を観察した。

⑤ ラット肝虚血・再灌流モデルの脂質過酸化の生成亢進に対する作用

肝臓に限らず、脂質過酸化の生成亢進は各臓器障害の引きがねまたは障害の増悪因子として注目されており、脂質過酸化の抑制または除去剤の研究が進められている。

本発明の対象化合物を、肝虚血・再灌流ラットに経口投与した場合、脂質過酸化の指標である肝

マロンデアルデハイドの生成亢進を抑制した。

⑥ 毒性

本発明の対象化合物の毒性は、マウスおよびラットに経口および腹腔内投与で検討した結果、後記LD₅₀(mg/kg)値で示されている通り極めて低毒性のものであり、又高用量投与時の所見として、副作用的に問題となるものは認められなかった。

本発明の対象化合物を肝臓疾患治療のために投与するに際しての投与量は経口投与の場合成人1日量として通常約100～600mg程度と実験成績から考えられる。

また非経口投与の場合は成人1日量として30～120mgが好ましいと考えられる。

投与に際しては公知の製剤法により任意の剤型、例えば、カプセル剤、錠剤、散剤ならびにシロップ、アンプル剤等に加工して使用することが可能である。

又、本剤の薬理特性を活かすには症状にあった他剤との併用が可能であり、他剤との併用により相加、相乗の効果が期待できる。

に下大静脈から採血し、3000rpmで15分間血清を遠心分離した。肝細胞壊死の指標として血清GOTおよびGPT値を生化学分析装置(ギルフォードIMPACT400)を用いて測定した。数値は各群(1群7匹)における個々の動物値の平均値±標準誤差で表示した。

実験成績

表1 マウス四塩化炭素急性肝障害モデルの血清GOTおよびGPT値に対する作用

薬物	用量 (mg/kg, P.O.)	使用マウス数 (匹)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)
無処置		7	39.8** ± 2.6	35.1** ± 3.3
病態対照		7	7461.7 ± 991.5	15618.8 ± 844.0
本発明化合物	30	7	4113.4 ± 430.0	10068.0 ± 1335.1
	100	7	3715.8 ± 397.3	9838.3** ± 1101.2

平均値±標準誤差

**病態対照群に対し有意差あり(P<0.01)

<発明の効果>

本発明対象化合物は動物実験により肝臓障害改善に関わる種々の薬理作用を有し、安全性、副作用の面で優れることが判明した。

すなわち、本発明対象化合物は各種肝障害モデルにおける肝細胞壊死、肝機能障害、脂質過酸化に対する改善効果から、種々の原因によって生ずるヒトの急性または慢性の肝炎、脂肪肝および肝硬変の予防および治療剤として有用である。

実施例

1. マウス四塩化炭素急性肝障害モデルの血清GOTおよびGPT値に対する作用

実験方法

体重30～35gのSlc-ddy系雄性マウスを用いた。四塩化炭素はオリーブ油混液(1:99)とし、四塩化炭素量として280μL/kg皮下投与(0.2mL/10g)した。本発明対象化合物は0.5%カルボキシメチルセルロースソーデウム水溶液に懸濁して、四塩化炭素投与前1時間に経口投与(0.2mL/10g)した。四塩化炭素投与後24時間にエーテル麻酔下

2. ラットガラクトサミン肝炎モデルの血清GOTおよびGPT値に対する作用

実験方法

体重160～180gのSlc:SD系雄性ラットを用いた。ガラクトサミンは生理食塩液に溶解して、800mg/kg皮下投与(0.5mL/100g)した。本発明対象化合物は0.5%カルボキシメチルセルロースソーデウム水溶液に懸濁して、ガラクトサミン投与前1時間に経口投与した(0.5mL/100g)。ガラクトサミン投与後48時間にエーテル麻酔下に下大静脈から採血し、3000rpmで15分間血清を遠心分離した。肝細胞壊死の指標として血清GOTおよびGPT値を生化学分析装置(ギルフォードIMPACT400)を用いて測定した。数値は各群(1群6匹)における個々の動物値の平均値±標準誤差で表示した。

実験成績

表2 ラットガラクトサミン肝炎モデルの血清

GOT および GPT 値に対する作用

薬 物	用 量 (mg/kg P.O.)	使用ラ ット数 (匹)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)
無処置		8	78.9 ^{***} ± 6.6	48.5 ^{***} ± 7.8
病 態 対 照		8	1211.4 ^{***} ± 211.3	1382.1 ^{***} ± 303.2
本発明 対 象 化 合 物	30	8	339.4 ^{***} ± 62.1	292.1 ^{***} ± 3.5
	100	8	222.1 ^{***} ± 63.1	163.3 ^{***} ± 57.5

平均値±標準誤差

**病態対照群に対し有意差あり (P<0.01)

実験成績

表3 ラット四塩化炭素慢性肝障害モデルの血清

GOT, ALP 値、LDH 活性およびコレステロール合成に対する作用

薬 物	用 量 (mg/kg/day P.O.)	使用ラ ット数 (匹)	GOT (IU/L)	ALP (U/L)
溶 媒 対 照		8	174.3 ^{***} ± 34.0	192.7 ^{***} ± 10.6
病 態 対 照		8	308.4 ^{***} ± 50.5	225.6 ^{***} ± 14.2
本発明 対 象 化 合 物	100	8	279.0 ^{***} ± 43.6	187.3 ^{***} ± 24.1
	300	8	189.2 ^{***} ± 23.9	163.9 ^{***} ± 11.1

3. ラット四塩化炭素慢性肝障害モデルの血清

GOT, ALP 値、LDH 活性およびコレステロール合成に対する作用

実験方法

体重200～230gの slc:SD 系雄性ラットを用いた。四塩化炭素はオリーブ油混液(1:1)とし、四塩化炭素量として1.5ml/kgを背部皮下に週2回2週間(計4回)投与(0.3ml/100g)した。本発明対象化合物は0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)水溶液に懸濁して、四塩化炭素投与前日から12日間(日曜日は除く)経口投与(0.5ml/100g)し、対照群には0.5%CMC水溶液を投与した。本発明対象化合物の最終投与後48時間にエーテル麻酔下に下大静脈から採血し、3000rpmで15分間血清を遠心分離した。肝細胞壊死の指標としての血清 GOT値、胆管障害の指標としてのALP 値およびLDH 活性、コレステロール量を生化学分析装置(ギルフォードIMPACT400)を用いて測定した。数値は各群(1群8匹)における個々の動物値の平均値±標準誤差で表示した。

薬 物	用 量 (mg/kg/day P.O.)	使用ラ ット数 (匹)	LDH (U/L)	コレステ ロール (mg/dL)
溶 媒 対 照		8	2052 ^{***} ± 194	71.2 ^{***} ± 3.0
病 態 対 照		8	2351 ^{***} ± 212	42.9 ^{***} ± 2.8
本発明 対 象 化 合 物	100	8	1781 ^{***} ± 181	46.9 ^{***} ± 4.8
	300	8	881 ^{***} ± 95	66.4 ^{***} ± 8.0

平均値±標準誤差

*病態対照群に対し有意差あり (P<0.05)

**病態対照群に対し有意差あり (P<0.01)

4. 各肝障害モデルにおける病理組織学的所見に対する作用

実験方法

各肝障害動物をエーテル麻酔下に採血後、肝臓を摘出して10%リン酸緩衝ホルマリン溶液に浸し固定した。固定後肝臓の一部分を切り出し、パラフィン包埋、薄切標本を作成した。ヘマトキシリン、エオジン(H.E.)染色を施し、鏡検した。

実験成績

四塩化炭素急性肝障害マウスでは小葉中心性の肝細胞壊死を認めるが、本発明の対象化合物を経口投与(30および100mg/kg)した場合、部位的に限局され、かつその程度も軽減されていた。

ガラクトサミン肝炎ラットでは、炎症をともなった散在性の肝細胞浸潤および壊死を認めるが、本発明の対象化合物を経口投与(30および100mg/kg)した場合、炎症の程度は軽減され、肝細胞の壊死もほとんど認めなかった。

四塩化炭素慢性肝障害ラットでは肝細胞の水種様変性細胞壊死および脂肪変性を認めるが、本発明の対象化合物を経口投与(100および300mg/kg)した場合、これらの変化は部位的に限られた

ものとなり、かつそれらの程度は軽減されていた。

5. ラット肝虚血・再灌流モデルの脂質過酸化の生成に対する作用

実験方法

体重250~350gのslc:SD系雄性ラットをイナクチン(80mg/kg)腹腔内投与で麻酔して使用した。肝の外側左葉および中間葉への門脈枝および肝動脈枝を1時間結紮して肝虚血状態を惹起した。結紮1時間後に結紮を解除して虚血肝を再灌流し、再灌流2時間後に肝臓を摘出、脂質過酸化の指標として肝組織中のマロンデアルデハイド量を測定した。マロンデアルデハイドはチオバルビツール酸との縮合物を比色定量した。DR-3305は0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁して、結紮前1時間に経口投与した。数値は各群における個々の肝臓のマロンアルデハイド値の平均値±標準誤差で表示した。

実験成績

表4 ラット肝虚血・再灌流モデルの脂質過酸化の生成に対する作用

薬物	用量 (mg/kg, P.O.)	使用ラット数 (匹)	マロンデアルデハイド (nmole/g.w.w)	
			正常部 肝組織	虚血部 肝組織
対照		11	134.8 ± 5.8	448.5 ± 15.1
本発明 対象 化合物	30	5	146.6 ± 12.8	431.4 ± 29.4
	300	6	126.1 ± 14.7	351.0 ± 17.9 ☆☆

平均値±標準誤差

** 正常部肝組織対照群に対し有意差あり
(P<0.01)

☆☆ 虚血部肝組織対照群に対し有意差あり
(P<0.01)

6. 急性毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス	P.O.	> 6810
	I.P.	740
ラット	P.O.	> 6810
	I.P.	580